

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:  
2005年6月30日(30.06.2005)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 2005/058899 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: C07D 487/04, A61P 15/10

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/001312

(22) 国际申请日: 2004年11月18日(18.11.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200310118481.8 2003年12月18日(18.12.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所(THE INSTITUTE OF RADIATION MEDICINE, ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES, PLA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 李庶心(LI, Shuxin) [CN/CN]; 任建平(REN, Jianping) [CN/CN]; 赵砚瑾(ZHAO, Yanjin) [CN/CN]; 吕秋军(LV, QiuJun) [CN/CN]; 郭金华(GUO, Jinhua) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市西城区宣武门西大街甲129号金隅大厦602室, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

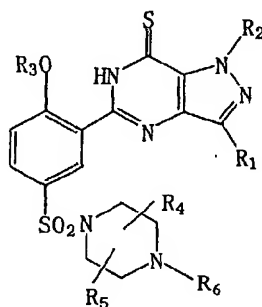
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: Pyrazolopyrimidinethione Derivatives, Salts and Solvates thereof, Preparation Methods and Use thereof

(54) 发明名称: 吡唑并嘧啶硫酮衍生物及其盐类与溶剂合物、它们的制备方法与应用



I

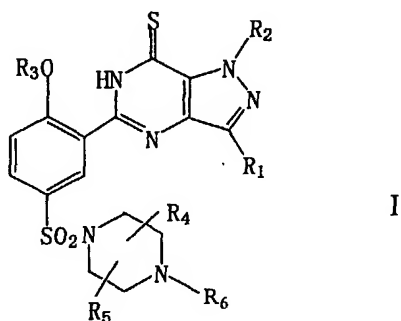
(57) Abstract: This invention relates to pyrazolopyrimidinethione derivatives, salts and solvates thereof, preparation methods and use thereof. The pyrazolopyrimidinethione derivatives according to the present invention possess the structure of general formula 1, wherein, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent alkyl, alkenyl, or aryl; R<sub>5</sub> represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, or alkylacyl; R<sub>6</sub> represents hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, or alkylacyl. The pharmaceuticals containing the compound of the present invention and used for the treatment of impotence and sexlessness have the advantages of high selectivity over PDEV, long action time, less side reactions, and the pharmaceuticals will arouse no side reactions of blood pressure decreasing and heart rate increasing, and it has broad market prospect.

[见续页]



## (57) 摘要

本发明公开了吡唑并嘧啶硫酮衍生物及其盐类与溶剂合物，它们的制备方法与应用。本发明所提供的吡唑并嘧啶硫酮衍生物，具有式 I 结构，其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 与  $R_4$  为烷基、烯烃基或芳基； $R_5$  为氢、烷基、烯烃基、烷氧基、环烷基氧基、芳基或烷酰基； $R_6$  为氢、烷基、烯烃基、环烷基或烷酰基。以本发明化合物作为预防和/或治疗阳痿和性冷淡的药物，具有对 PDE V 选择性高，作用时间长，副反应小的优点，且不会引起血压降低、心率增加副反应，具有广阔的市场前景。



## 吡唑并嘧啶硫酮衍生物及其盐类与溶剂合物，它们的制备方法与应用

### 技术领域

本发明涉及一种高选择性磷酸二酯酶 V 抑制剂用于预防和/或治疗阳痿、  
5 性冷淡的吡唑并嘧啶硫酮衍生物及其盐类与溶剂合物，以及它们的制备方法和医药用途。

### 背景技术

阳痿可以定为雄性缺乏交配能力，包括阴茎不能勃起或射精，或二者兼而有之。其发病率随年龄增加，据报道 50 岁以前的男性人口中占 2-7%，在  
10 55 至 80 岁之间则占 18-75%。例如，美国据估计有高达 1 千万的阳痿患者，其中多数是生理上而不是精神性问题。

阴茎勃起涉及阴茎海绵体的平滑肌舒张，性刺激中一氧化氮从阴茎海绵体的神经末梢和内皮细胞释放，激活鸟苷酸环化酶，导致海绵体平滑肌细胞内环鸟嘌呤核苷单磷酸（cGMP）合成增加，cGMP 引起平滑肌舒张，使进入阴  
15 茎的血流增加，导致阴茎勃起。cGMP 的组织浓度通过磷酸二酯酶（PDEs）调节，在阴茎海绵体中最丰富的磷酸二酯酶是 cGMP 特异性的磷酸二酯酶 V（PDE V），PDE V 的抑制能增加 cGMP 的水平并加强勃起功能。

现有治疗阳痿的药物有酚妥拉明，氯胺酮和前列腺素 E1，其中一些药物属于神经兴奋性药物，存在成瘾性等问题。

20 西地那非(Sildenafil)是一种选择性磷酸二酯酶抑制剂，发明专利申请公开说明书 CN1057464A 中公开了该化合物及其制备方法和该化合物用于治疗心血管疾病的用途；CN 1124926A 中公开了将该化合物用于制备治疗雄性动物勃起功能障碍药物的用途；CN1168376A 中公开了一种制备西地那非的新方法。尽管西地那非对男性勃起功能障碍的治疗具有良好的效果，但该化合物  
25 剂量大(50mg/次或 100mg/次)，具有较明显的副作用如头痛、头晕、蓝视、血压降低、心率增加，甚至严重心血管副作用。

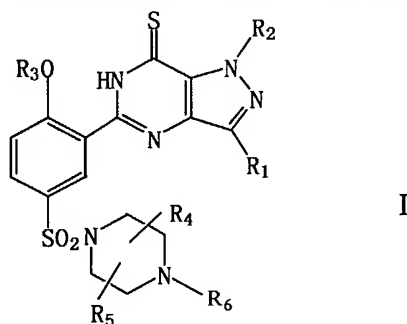
CN 1393444A 公开了一类化合物：5-[2-乙氧基-5-（顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰）苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7 H-吡唑并[4, 3d]嘧啶-7-酮化合物，较西地那非活性高（30mg/d）、毒性低，LD<sub>50</sub> 为 772. 5-1052. 1mg/kg。  
30 中国发明专利（申请号：2003101016916）公开了一类化合物 5-[2-乙氧基-5-（顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰）苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7 H-吡

- 唑并嘧啶-7-酮同样较西地那非具有更高的活性。实验取健康小鼠雌雄各半，口服该药 30mg/kg、15mg/kg 和对照药西地那非 50mg/kg 后 2 小时内，雄性小鼠对雌性小鼠的爬背次数分别为(53 次、43 次、19 次)，爬背发生率为(62.5%、56.6%、50%)，与空白对照组(3 次、12.6%)比较有非常显著的差异( $P < 0.01$ )，
- 5 初步急性毒性试验表明受试药  $LD_{50}$  大于 2000mg/kg，明显高于西地那非( $LD_{50}$  为 635mg/kg)，但对狗的药效实验证明该药能明显降低舒张压，增加心率，这提示临床使用该药将有引起血压降低、心率增加副作用，该副作用与磷酸二酯酶的同工酶有关，主要与受试药对存在于眼睛的磷酸二酯酶 VI 及心脏的磷酸二酯酶 I、III 等的选择性低有关。

## 10 发明公开

本发明的目的是提供新的吡唑并嘧啶硫酮衍生物、其盐类及其溶剂合物。

本发明所提供的吡唑并嘧啶硫酮衍生物，具有式 I 结构，



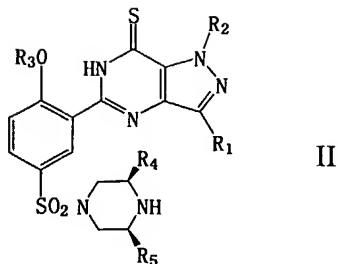
- 其中， $R_1$ 、 $R_2$  与  $R_3$  相同或不同，为 1—6 个碳原子的烷基，至少一个氢原子被 1—6 个碳原子的烷氧基或 3—6 个碳原子的环烷基氧基取代的 1—6 个碳原子的烷基，2—6 个碳原子的烯烷基或 6—10 个碳原子的芳基；

- $R_4$  为 1—6 个碳原子的烷基，2—6 个碳原子的烯烷基，1—6 个碳原子的烷氧基，3—6 个碳原子的环烷基氧基，6—10 个碳原子的芳基或 1—6 个碳原子的烷酰基；

- 20  $R_5$  为氢，1—6 个碳原子的烷基，2—6 个碳原子的烯烷基，1—6 个碳原子的烷氧基，3—6 个碳原子的环烷基氧基，6—10 个碳原子的芳基或 1—6 个碳原子的烷酰基；

$R_6$  为氢，1—6 个碳原子的烷基，3—6 个碳原子的烯烷基，3—8 个碳原子的环烷基或 1—6 个碳原子的烷酰基。

- 25 本发明优选的化合物具有式 II 的结构，其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  与  $R_5$  相同或不同，为 1—6 个碳原子的烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基等。



II

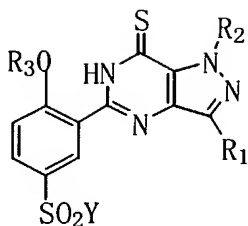
更具体地，本发明化合物包括：5-[2-甲氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮；5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮；5-[2-丙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮；5-[2-甲氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮；5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮或5-[2-丙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮等。

本发明化合物含有碱性中心可与酸形成盐，药学上可接受的盐优选为无毒的酸加成盐，例如，与低级烷基磺酸，如甲磺酸、三氟甲磺酸等可形成甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐；与芳基磺酸，如苯磺酸或对甲苯磺酸等可形成对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐；与有机羧酸，如乙酸、富马酸、酒石酸、草酸、马来酸、苹果酸、琥珀酸或柠檬酸等可形成相应的盐；与氨基酸，如谷氨酸或天冬氨酸可形成谷氨酸盐或天冬氨酸盐。与无机酸，如氢卤酸（如氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氯酸）、硝酸、硫酸或磷酸等也可形成相应的盐。式 I 化合物也提供了药学上可接受的金属盐尤其是碱金属盐如钠盐或钾盐。

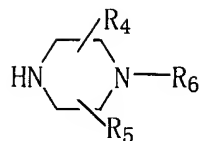
本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物或其盐的溶剂合物也属本发明的保护范围，其溶剂优选为水、乙醇或甲醇。

本发明的第二个目的是提供本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物（式 I）的制备方法。

本发明所提供的第一种制备方法，是将式 III 化合物与式 IV 化合物在溶剂中反应得到式 I 化合物。



(III)



(IV)

其中,  $R_1$ 、 $R_2$  与  $R_3$  相同或不同, 为 1—6 个碳原子的烷基, 至少一个氢原子被 1—6 个碳原子的烷氧基或 3—6 个碳原子的环烷基氧基取代的 1—6 个碳原子的烷基, 2—6 个碳原子的烯烷基或 6—10 个碳原子的芳基;

$R_4$  为 1—6 个碳原子的烷基, 2—6 个碳原子的烯烷基, 1—6 个碳原子的烷氧基, 3—6 个碳原子的环烷基氧基, 6—10 个碳原子的芳基或 1—6 个碳原子的烷酰基;

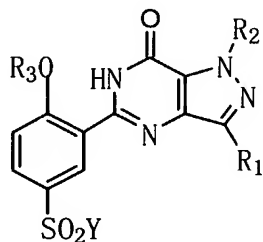
$R_5$  为氢, 1—6 个碳原子的烷基, 2—6 个碳原子的烯烷基, 6—10 个碳原子的芳基或 1—6 个碳原子的烷酰基;

$R_6$  为氢, 1—6 个碳原子的烷基, 3—6 个碳原子的烯烷基, 3—8 个碳原子的环烷基或 1—6 个碳原子的烷酰基;  $Y$  为 Cl、F、Br 或 I。

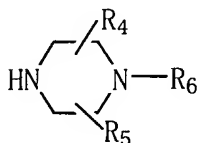
反应一般在室温下进行, 可选用溶剂如氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、二氧六环、1, 2-二甲氧基乙烷、乙醇、二甲苯、甲苯、二甲亚砜、三乙胺等有机溶剂。

本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物的盐, 可由吡唑并嘧啶硫酮衍生物与药学上可接受的酸反应得到。

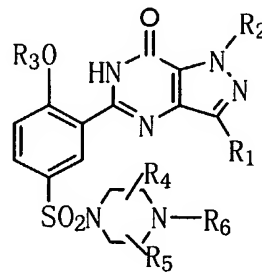
本发明还提供了另一种制备式 I 化合物的方法, 将式 V 化合物与式 IV 化合物在溶剂中反应得到式 VI 化合物, 然后将式 VI 化合物经过硫化后得到产物。



(V)



(IV)



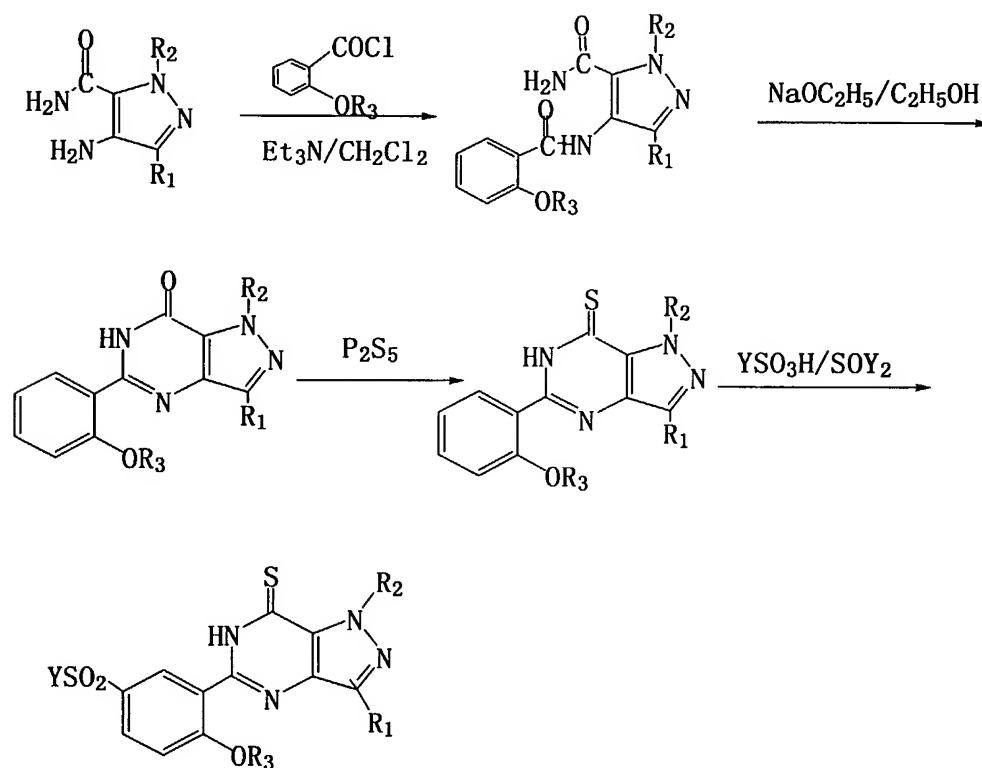
(VI)

其中, 式 IV、V、VI 化合物中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  的定义与式 I 化合

物相同, Y 为 Cl、F、Br 或 I。

化合物 VI 进行硫化时, 可选用的硫化剂为五硫化二磷或 2, 4-双(对甲氧基苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二磷杂环丁烷-2, 4-二硫化物 (Lawesson 试剂) 及其衍生物等, 在适当溶剂如氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、二氧六环、1, 2-二甲氧基乙烷、乙醇、二甲苯、甲苯、二甲亚砷、三乙胺等有机溶剂进行, 其反应温度在  $-20-200^{\circ}\text{C}$ 。

所用的起始原料化合物 III 和 V 可以参考 EP463752 公开的方法按如下路线合成:



其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  的定义与式 I 化合物相同, Y 为 Cl。

化合物 IV 可以自市场中购得或用常规方法合成得到。

本发明的第三个目的是提供利用本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物及其盐类和溶剂合物为活性成分的预防或治疗阳痿和性冷淡的药物。

本发明发明人通过实验证实, 本发明化合物能缩短去睾丸大鼠阴茎勃起潜伏期、延长其阴茎肿胀时间, 以及提高雄性小鼠对雌性小鼠的爬背次数等, 具有对心血管副作用小的优点, 不会引起血压降低、心率增加。本发明的化合物及其盐类和溶剂合物均能作为预防和/或治疗阳痿、性冷淡(雌性)的药物

的活性成分。

- 在上述药物中还可以含有一种或多种药学上可接受的载体，所述载体包括药学领域的常规稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等，必要时还可以加入香味剂、甜味剂等。本发明药物可以制成片剂、粉剂、粒剂、胶囊、口服液及注射用药等多种形式，上述各剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

### 实施发明的最佳方式

- 实施例 1、合成 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮 (式 II 中  $R_1$  为正丙基,  $R_2$  为乙基,  $R_3$  为乙基,  $R_4$ 、 $R_5$  为甲基) (化合物 (1))

- 步骤 1、合成 4-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-1-乙基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺  
在 500ml 三颈圆底烧瓶中，在  $N_2$  保护下，加入 10g 1-乙基-3-正丙基-4-氨基吡唑-5-甲酰胺, 250ml 干燥二氯甲烷溶解，10ml 三乙胺，冰浴冷却至 5℃ 以下，滴加 11.3g 邻乙氧基苯甲酰氯，控制滴加速度，使内温不超过 5℃，加毕，继续搅拌反应 3h。室温放置过夜，当反应完全时，加水洗涤，碳酸钠水溶液洗、水洗、干燥、浓缩，用正丙醇重结晶得 13.0g，产率 74.0%。

产物熔点 (m. p.) 为 136-138℃；MS (FAB) 345 (M+1)。

- 步骤 2、合成 5-(2-乙氧基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮  
钠 1.0g 加入 75ml 无水乙醇中，钠分解完毕后，加入步骤(1)产物 8.0g，回流 4-5h，当反应完全时，浓缩除溶剂，冷却后加浓盐酸即析出固体，过滤、水洗、晾干，甲醇重结晶得 6.5 g，产率 85.7%。

产物熔点 m. p. 114-15℃；MS (FAB) 327 (M+1)；

- $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm):  $\delta$  0.94 (t, 3H),  $\delta$  1.34 (t, 3H),  $\delta$  1.40 (t, 3H),  $\delta$  1.75 (m, 2H),  $\delta$  2.79 (t, 2H),  $\delta$  4.14 (q, 2H),  $\delta$  4.53 (q, 2H),  $\delta$  7.06 (t, 1H),  $\delta$  7.15 (d, 1H),  $\delta$  7.46 (m, 1H),  $\delta$  7.68 (m, 1H)。

步骤 3、合成 5-(2-乙氧基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

- 在 100ml 三颈圆底烧瓶中，加步骤 (2) 产物 3.5g，甲苯 30ml 溶解，五硫化二磷 1.0g，回流 2 小时，当反应完全时，减压除甲苯，冷却至室温后加氯仿溶解，2N NaOH 溶解洗涤，水洗，有机层用  $Na_2SO_4$  干燥，浓缩，甲醇重结



晶得黄色固体 3.1g, 产率: 84.4%。

产物熔点 m. p. 130-131°C;

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): δ 0.94 (t, 3H), δ 1.39 (t, 3H), δ 1.40 (t, 3H),  
δ 1.77 (q, 2H), δ 2.84 (t, 2H), δ 4.19 (q, 2H), δ 4.95 (q, 2H), δ 7.11 (t, 1H),  
5 δ 7.20 (d, 1H), δ 7.53 (t, 1H), δ 7.83 (d, 1H), δ 13.31 (s, 1H);

MS (FAB) 343 (M+1)。

步骤 4、合成 5-(5-氯磺酰基-2-乙氧基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d] 嘧啶-7-硫酮。

在 100ml 三颈圆底烧瓶中, 电磁搅拌加入 5ml 氯磺酸, 冰浴冷却至 10°C,  
10 分批加入 3.0g 步骤(3)产物加毕, 室温反应 7 小时, 然后加入 5.0ml 二氯亚砷, 反应混合物滴入至碎冰中即有黄色固体生成, 氯仿萃取, 水洗, MgSO<sub>4</sub>干燥、浓缩得 3.3g, 产率 84.5%。

步骤 5、合成 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮(化合物  
15 (1))

1.2g 顺式-2, 6-二甲基哌嗪溶于 5ml 氯仿中, 冰浴冷却下加入 3.0g 步骤(4)反应产物, 反应完全后用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗涤, 水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 乙酸乙酯重结晶得黄色固体 3.2g, 产率 81.2%。

产物熔点 m. p. 202-203°C; MS (FAB) 519.2 (M+1);

20 <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): δ 0.92-0.96 (m, 9H), δ 1.34-1.40 (m, 6H), δ 1.72-1.78 (m, 4H), δ 2.75-2.86 (m, 4H), δ 3.47 (d, 2H), δ 4.23 (q, 2H), δ 4.96 (q, 2H), δ 7.39 (d, 1H), δ 7.89 (q, 1H), δ 7.94 (d, 1H)。

证明所得产物正确。

实施例 2、合成 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮(式 II 中  
25 R<sub>1</sub>为正丙基, R<sub>2</sub>为甲基, R<sub>3</sub>为乙基, R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>为甲基)(化合物(2))

步骤 1、合成 4-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺以 1-甲基-3-正丙基-4-氨基吡唑-5-甲酰胺为原料, 按照实施例 1 步骤 1  
方法合成。产率 75.1%。

30 产物熔点 m. p. 155.5-56.5°C; MS (FAB) 331 (M+1)。

步骤 2、5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮

以 4-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺为原料，按照实施例 1 步骤 2 方法合成。产率 82.6%

产物熔点 m. p. 147-149°C;

元素分析  $C_{17}H_{20}N_4O_2$  计算值: C 65.38%, H 6.41%, N 17.95%, 测定值: C 5 65.47%, H 6.28%, N 17.74%;

MS (FAB) 313 (M+1)。

步骤 3、合成 5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

以 5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d] 10 嘧啶-7-酮为原料，按照实施例 1 步骤 3 方法合成。产率 78.7%

产物熔点 m. p. 156-158°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm):  $\delta$  0.94 (t, 3H),  $\delta$  1.39 (t, 3H),  $\delta$  1.77 (q, 2H),  
 $\delta$  2.83 (t, 2H),  $\delta$  4.19 (q, 2H),  $\delta$  4.44 (s, 3H),  $\delta$  7.11 (t, 1H),  $\delta$  7.19 (d, 1H),  
 $\delta$  7.53 (t, 1H),  $\delta$  7.83 (d, 1H),  $\delta$  13.29 (s, 1H);

15 MS (FAB) 329 (M+1)。

步骤 4、合成 5-(5-氯磺酰基-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

以 5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d] 嘧啶-7-硫酮为原料，按照实施例 1 步骤 4 方法合成。产率 74.9%

20 步骤 5、5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮 (化合物(2))

在 100ml 三颈圆底烧瓶中，1.5g 顺式-2, 6-二甲基哌嗪溶于 10ml 氯仿中，冰浴冷却下加入 3.0g 步骤(4)产物。加毕继续搅拌 1 小时，反应完毕后，加碳酸钠水溶液洗涤，水洗，干燥、浓缩，乙酸乙酯重结晶得浅黄色固体 2.8g，  
25 产率 79.0%。

产物熔点 m. p. 196-199°C; MS (FAB) 505 (M+1);

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm):  $\delta$  0.92-0.96 (m, 9H),  $\delta$  1.36 (t, 3H),  $\delta$  1.71-1.79 (m, 4H),  $\delta$  2.74-2.78 (m, 2H),  $\delta$  2.82 (t, 2H),  $\delta$  3.47 (m, 2H),  $\delta$  4.24 (q, 2H),  $\delta$  4.45 (s, 3H),  $\delta$  7.38 (d, 1H),  $\delta$  7.84 (dd, 1H),  $\delta$  7.94 (d, 1H);

30 经元素分析，产物为  $C_{23}H_{32}N_6O_3S_2$ 。

实施例 3、合成 5-[2-甲氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯

基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮 (式 II 中  $R_1$  为正丙基,  $R_2$  为甲基,  $R_3$  为甲基,  $R_4$ 、 $R_5$  为甲基) (化合物(3))

步骤 1、合成 4-(2-甲氧基苯甲酰胺基)-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺  
以 1-甲基-3-正丙基-4-氨基吡唑-5-甲酰胺和邻甲氧基苯甲酰氯为原料,  
5 按照实施例 1 步骤 1 方法合成。产率 74.9%。

产物熔点 m. p. 125-26°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)  $\delta$  0.93 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H),  $\delta$  1.73 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H),  $\delta$  2.77 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H),  $\delta$  3.84 (s, 3H),  $\delta$  4.15 (s, 3H),  $\delta$  7.07 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H),  
10  $\delta$  7.16 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  7.50 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  7.61 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  11.95 (br, 1H);

MS (FAB) 317 (M+1)。

步骤 2、合成 5-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮

以步骤(1)产物为原料, 按照实施例 1 步骤 2 方法合成。产率 83.8%。

15 产物熔点 m. p. 140-141°C; MS (FAB) 299 (M+1)。

步骤 3、合成 5-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

以 5-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮为原料, 按照实施例 1 步骤 3 方法合成。

20 产物熔点 m. p. 160-61°C; MS (FAB) 315 (M+1);

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)  $\delta$  0.93 (t, 3H),  $\delta$  1.74 (m, 2H),  $\delta$  2.8 (t, 2H),  $\delta$  3.87 (s, 3H),  $\delta$  4.44 (s, 3H),  $\delta$  7.10 (t, 1H),  $\delta$  7.20 (d, 1H),  $\delta$  7.54 (t, 1H),  $\delta$  7.68 (d, 1H),  $\delta$  13.38 (s, 1H)。

25 步骤 4、5-(5-氯磺酰基-2-甲氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

以上步骤(3)产物为原料, 按照实施例 1 步骤 4 方法合成。产率 83.8%

步骤 5、5-[2-甲氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮 (化合物(3))

30 顺式-2, 6-二甲基哌嗪 2.0g 溶于 5ml 氯仿中, 冰浴冷却下加入步骤 4 反应产物 3.0g, 反应完全后, 用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 乙醇重结晶得黄色固体 2.8g, 产率 78.5%。

产物熔点 m. p. 214-215°C;

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm), δ 0.91-0.96 (m, 9H), δ 1.72-1.83 (m, 4H), δ 2.79-2.89 (m, 4H), δ 3.53 (d, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 4.44 (s, 3H), δ 7.39-7.42 (m, 1H), δ 7.87-7.89 (m, 2H);

5 MS (FAB) 491 (M+1)。

证明所得产物正确。

实施例 4、合成 5-[2-丙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮 (式 II 中 R<sub>1</sub> 为正丙基, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>3</sub> 为丙基, R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 为甲基) (化合物(4))

10 步骤 1、合成 4-(2-丙氧基苯甲酰胺基)-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺以 1-甲基-3-正丙基-4-氨基吡唑-5-甲酰胺和邻丙氧基苯甲酰氯为原料, 按照实施例 1 步骤 1 方法合成。产率 71.4%。

产物熔点 m. p. 150-51°C; MS (FAB) 345 (M+1)

15 步骤 2、合成 5-(2-正丙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮

以 4-(2-丙氧基苯甲酰胺基)-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺为原料按照实施例 1 步骤 2 方法合成。产率 86.0%。

产物熔点 m. p. 115-16°C; MS (FAB) 327 (M+1)。

20 步骤 3、合成 5-(2-正丙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

以 5-(2-正丙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮为原料按照实施例 1 步骤 3 方法合成。

产物熔点 m. p. 111-112°C; MS (FAB) 343 (M+1);

25 <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm), δ 0.94 (t, 3H), δ 0.999 (t, 3H), δ 1.77 (m, 4H), δ 2.83 (t, 2H), δ 4.09 (t, 2H), δ 4.44 (s, 3H), δ 7.11 (t, 1H), δ 7.20 (d, 1H), δ 7.53 (t, 1H), δ 7.81 (t, 1H), δ 13.26 (s, 1H)。

步骤 4、合成 5-(5-氯磺酰基-2-正丙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

30 以 5-(2-正丙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮为原料按照实施例 1 步骤 4 方法合成。

步骤 5、合成 5-[2-丙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯

基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮(化合物(4))

2.0g 顺式-2, 6-二甲基哌嗪溶于 5ml 氯仿中, 冰浴冷却下加入步骤 4 反应产物 3.5g, 反应完全后, 用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 乙醇重结晶得黄色固体 3.2g, 产率 76.8%。

产物熔点 m. p. 222-226°C;

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm),  $\delta$  0.89-0.99 (m, 12H),  $\delta$  1.71-1.83 (m, 6H),  $\delta$  2.80-2.84 (m, 4H),  $\delta$  3.51 (d, 2H),  $\delta$  4.15 (t, 2H),  $\delta$  4.45 (s, 3H),  $\delta$  7.39 (d, 1H),  $\delta$  7.85 (dd, 1H),  $\delta$  7.95 (d, 1H);

MS (FAB) 519 (M+1)。

证明所得产物正确。

实施例 5、合成 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮(式 II 中  $\text{R}_1$  为正丙基,  $\text{R}_2$  为乙基,  $\text{R}_3$  为乙基,  $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  为甲基)(化合物(1))

步骤 1、合成 5-(5-氯磺酰基-2-乙氧基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮

以实施例 1 步骤 2 所得产物(5-(2-乙氧基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮)为反应原料, 按照实施例 1 步骤 4 方法进行合成, 产率为 80.2%。

步骤 2、合成 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮

以步骤 1 的产物为反应原料, 按照实施例 1 步骤 5 方法进行合成, 产率为 82.3%。

步骤 3、合成 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮

在 100ml 三颈圆底烧瓶中, 加步骤 2 产物 4.5g, 甲苯 30ml 溶解, 2, 4-双(对甲氧基苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二磷杂环丁烷-2, 4-二硫化物(Lawesson 试剂)1.5g, 回流 3 小时, 薄层层析(展开剂: 氯仿/甲醇 100: 1)监测反应, 当反应完全时, 减压除甲苯, 冷却至室温后加氯仿溶解, 2N NaOH 溶解洗涤, 水洗 2 次, 有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 浓缩, 乙醇重结晶得黄色固体, 产率为 87.5%。

实施例 6、制备 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯

基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮·枸橼酸盐  
 将 0.25g 枸橼酸单水合物溶于 5ml 甲醇中, 快速搅拌下, 加入 0.5g 实施例 2 所得化合物 (2), 搅拌 1h, 冷却结晶, 过滤、洗涤, 得黄色固体 0.6g, 其熔点 m. p. 200-202°C。

5 本发明化合物的其他盐类, 均可以采用类似的方法制得。

实施例 7、本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物对去睾丸大鼠壮阳试验

试验方法: 取健康雄性大 wistar 大鼠 40 只, 体重 230-250g, 用戊巴比妥钠麻醉, 将睾丸挤入包囊内, 消毒, 用手术刀割口, 分别取出睾丸和副睾并结扎, 缝合伤口, 10 万/只青霉素连续 3 天, 饲养 1 周后用于实验研究。动物可重复应用, 两次试验间隔时间为一周。大鼠口服化合物(1) 40mg/kg、20mg/kg; 化合物(2) 40mg/kg、20mg/kg; 化合物(3) 40mg/kg、20mg/kg; 化合物(4) 40mg/kg、20mg/kg; 阳性对照药西地那非 50mg/kg 及对照组 (1% 羧甲基纤维素钠) 后 35min, 用日本光电 SEN-3201 刺激器刺激去睾大鼠阴茎, 刺激电压 10V, 间隔时间 (T1) 250msec, 延期时间 (T2) 10msec, 持续时间 (T3) 500  $\mu$  sec, 刺激序列 (n) 25, 同时用三道秒表计时阴茎勃起潜伏期 (sec) 和阴茎肿胀时间 (min)。

实验结果如表 1 所示, 结果表明: 化合物(1)、化合物(2)、化合物(3)、化合物(4) 四个化合物均有明显的缩短去睾大鼠阴茎勃起潜伏期的时间 ( $P < 0.001$ ), 延长去睾丸大鼠阴茎肿胀时间, 其中化合物(1)、化合物(2) 两个化合物效果更为明显 ( $P < 0.001$ ), 且有明显的量效关系, 其阴茎肿胀时间较阳性对照药西地那非更为明显。

表 1. 本发明化合物对去睾丸大鼠电刺激阴茎勃起潜伏期和肿胀时间的影响

化合物	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	潜伏期 (秒)	肿胀时间 (秒)
对照组	--	8	53.0 $\pm$ 8.7	78 $\pm$ 16.4
化合物(1)	20	8	28.8 $\pm$ 1.7***	1305.1 $\pm$ 588.8***
化合物(1)	40	8	29.5 $\pm$ 4.2***	2943.1 $\pm$ 552.9***
化合物(2)	10	8	29.5 $\pm$ 4.2***	1069.8 $\pm$ 621.5***
化合物(2)	20	8	29.5 $\pm$ 4.2***	1480.5 $\pm$ 469.7***
化合物(2)	40	8	30.1 $\pm$ 3.9***	2675.5 $\pm$ 769.2***
化合物(3)	20	8	32.8 $\pm$ 4.4***	551.8 $\pm$ 350.8*
化合物(3)	40	8	30.4 $\pm$ 2.6***	809.6 $\pm$ 247.5**
化合物(4)	20	8	31.8 $\pm$ 3.1***	304.5 $\pm$ 174.1**
化合物(4)	20	8	31.9 $\pm$ 4.5***	829.9 $\pm$ 550.2

西地那非	50	8	28.9±1.7***	2272.5±326.2***
------	----	---	-------------	-----------------

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, 与对照组比; \*P<0.05, 与西地那非比。

#### 实施例 8、化合物(2)对去睾丸大鼠壮阳持续时间试验

试验方法：取去睾丸雄性大 wistar 大鼠 40 只，体重 240-270g。大鼠口服化合物(2) 40mg/kg、20mg/kg、10mg/kg，阳性对照药西地那非 50mg/kg 及  
5 对照组（1%羧甲基纤维素钠）后 1h、3h、6、24h，用日本光电 SEN-3201 刺激器刺激去睾大鼠阴茎，刺激电压 10V，间隔时间（T1）250msec，延期时间（T2）10msec，持续时间（T3）500 μ sec，刺激序列（n）25，同时用三道秒表计时阴茎勃起潜伏期（sec）和阴茎肿胀时间（min）。

实验结果如表 2 所示，结果表明：化合物(2) 40mg/kg、20mg/kg 可使去  
10 睾丸大鼠阴茎肿胀时间持续到 24 小时，且有明显的量效关系，明显高于阳性对照药西地那非；阳性对照药西地那非持续 1 小时左右，药后 3 小时阴茎肿胀时间比对照组时间短。

表 2. 化合物(2)对去睾丸大鼠壮阳持续时间的影响

组别	剂量 mg/kg	阴茎肿胀持续时间（秒）				
		药前值	药后 1h	药后 3h	药后 6h	药后 24h
对照组		77.6±28.2	78.0±16.4	63.6±20.6	78.1±49.4	66.0±16.8
化合物(2)	10	67.7±12.3	679.6±513.2***	544.7±166.9***	268.7±146.2***	98.6±57.9
化合物(2)	20	82.4±26.6	1514.8±258.9***	906.0±406.7***	275.8±154.2***	201.0±85.7**
化合物(2)	40	84.0±18.4	2187.1±547.8***	783.0±329.2***	678.7±221.8***	194.0±65.1**
西地那非	50	62.8±7.7	1067.0±204.5***	44.0±11.3****	38.8±5.6****	61.0±8.7***

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, 与对照组比; \*\*\*\*P<0.05, 西地那非与化合物(2)比。

#### 15 实施例 10、本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物对去睾小鼠性功能的影响

试验方法：取健康 KM 雄性小鼠 40 只，体重 28-32g，雌性小鼠 40 只，  
体重 24-28g。雄性小鼠用戊巴比妥钠麻醉，将睾丸挤入包囊内，消毒，用手  
手术刀割口，分别取出睾丸和副睾并结扎，10 万/只青霉素连续 3 天，饲养 1  
周后用于实验研究，动物可反复应用，两次实验间隔时间为 72h。小鼠口服化  
20 合物(1)、化合物(2)、化合物(3)、化合物(4)剂量为 80mg/kg、40mg/kg，阳  
性对照药西地那非 80mg/kg 及对照组（1%羧甲基纤维素钠）后 30min，将给药的  
去睾小鼠放入雌性小鼠笼内，雌雄比例为 1：1，每个笼内放 3 雄 3 雌，观  
察药后 2h 内雄性小鼠对雌性小鼠的爬背次数及发生率。

- 实验结果如表 3 所示, 结果表明: 口服化合物 (2) 40mg/kg、80mg/kg, 和对照药西地那非 80mg/kg 后 2h 内, 雄性小鼠对雌性小鼠的爬背次数分别为 (11 次、20 次、16 次), 爬背发生率为 (60%、80%、70%), 与对照组 (1 次、10%) 比较有非常显著的差异 ( $P < 0.01$ ), 其中化合物 (2) 与阳性对照药西地那非相同。

表 3. 本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物对去睾小鼠性功能的影响

化合物	剂量 (mg/kg)	动物数(只)	爬背发生数	爬背次数	发生率 (%)
对照组		10	1	1	10
化合物 (1)	80	10	4	7*	40
化合物 (1)	40	10	3	4	30
化合物 (2)	80	10	8**	20**	80
化合物 (2)	40	10	6*	11*	60
化合物 (3)	80	10	3	4	30
化合物 (3)	40	10	2	2	20
化合物 (4)	80	10	3	5	30
化合物 (4)	40	10	2	3	20
西地那非	80	10	6*	16**	70

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , 与对照组比。

- 实施例 11、本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物对麻醉犬血压、心率和呼吸的影响
- 10 试验方法: 取健康犬 8 只, 体重 12-15kg, 雄性。用戊巴比妥钠 30mg/kg 麻醉, 分离股动脉并插入血压换能器, 记录血压; 四肢入电极记录心电, 胸部安装捆绑式呼吸带记录呼吸, 所用仪器为日本光电 RM-6000 型多导生理记录仪, 观察麻醉犬经 14 号导管将受试化合物导入胃内后 3 小时内动脉血压、心率和呼吸的变化。
- 15 结果表明: 口服化合物 (1)、化合物 (2)、化合物 (3)、化合物 (4) 40mg/kg 后 3 小时内, 犬动脉血压 (收缩压、舒张压)、心率、呼吸 (呼吸频率和呼吸深度) 均无明显的变化, 说明本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物对犬血压、心率、呼吸等无明显的影响; 而阳性对照药西地那非 40mg/kg 有明显的降压作用, 主要使动物舒张血压降低。
- 20 实施例 12、本发明化合物 (2) 吡唑并嘧啶硫酮衍生物对麻醉大鼠血压、心率的影响

取 wistar 雄性大鼠 40 只, 体重 220-240g。药物: 化合物 (2), 西地



那非，研磨后用 1%羧甲基纤维素钠悬浮。仪器：RM-6000 日本光电八导生理记录仪。给药剂量与分组：溶剂对照组（简称对照组），化合物（2）20mg/kg，化合物（2）40mg/kg，化合物（2）80mg/kg，西地那非 50mg/kg。给药途径为十二指肠。方法：取 wistar 大鼠，按体重于腹腔注射戊巴比妥钠 35mg/kg 麻醉，固定手术台，行右颈动脉分离术，将外径为 1mm 心导管插入右颈动脉，测量血压，四肢皮肤电极记录心电图肢体II导联，在上腹部切口，十二指肠插入外径为 2mm 管用于给药用，使用 RM-6000 日本光电八导生理仪记录。观察时间：药前值、药后 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分。

1、化合物（2）对麻醉大鼠心率的影响如表 4 所示，结果表明：经十二指肠给化合物（2）20mg/kg、40mg/kg、80mg/kg，对大鼠心率无明显的影响；西地那非 50mg/kg 在药后 15 分、30 分有增加大鼠心率的作用。

表 4. 化合物（2）对麻醉大鼠心率的影响

组别	剂 量 (mg/kg)	动物数 (只)	心率 (次/分)				
			药前值	药后 15 分	药后 30 分	药后 60 分	药后 120 分
对照组		8	421±32.6	423±29.7	424±29.6	425±22.9	424±22.6
化合物(2)	20	8	445±25.1	440±29.7	440±29.6	436±22.9	428±22.6
化合物(2)	40	8	429±42.8	422±29.7	427±29.6	425±22.9	424±22.6
化合物(2)	80	8	439±22.6	439±29.7	442±29.6	436±22.8	438±22.6
西地那非	50	8	429±26.1	445±29.7	444±29.6	437±22.8	439±22.6

2、化合物（2）对麻醉大鼠血压的影响如表 5、表 6 所示，结果表明：经十二指肠给化合物（2）20mg/kg、40mg/kg、80mg/kg，对大鼠收缩血压和舒张血压均无明显的影响；西地那非 50mg/kg 在给药后 15 分钟血压开始下降，药后 120 分钟多数动物血压未恢复到药前水平，个别动物血压下降持续达 4-5 小时。

表 5. 化合物（2）对麻醉大鼠收缩血压的影响

组别	剂 量 (mg/kg)	动物数 (只)	收缩血压 (mmHg)				
			药前值	药后 15 分	药后 30 分	药后 60 分	药后 120 分
对照组		8	130±13.7	132±29.7	131±29.6	130±22.9	134±22.6
化合物(2)	20	8	134±7.2	132±29.5	134±29.6	128±22.9	127±22.6
化合物(2)	40	8	129±13.6	130±29.7	134±29.6	122±22.9	133±22.6
化合物(2)	80	8	126±12.1	121±29.7	123±29.6	121±22.9	119±22.6
西地那非	50	8	120±10.6	90±29.7***	90±29.6***	88±22.9***	93±22.6**

\*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001, 与对照组和药前值比较。

表 6. 化合物(2)对麻醉大鼠舒张血压的影响

组别	剂 量 (mg/kg)	动物数 (只)	舒张血压 (mmHg)				
			药前值	药后 15 分	药后 30 分	药后 60 分	药后 120 分
对照组		8	109±14.1	110±29.7	109±29.6	108±22.9	112±22.6
化合物(2)	20	8	109±14.1	108±29.7	104±29.6	101±22.9	102±22.6
化合物(2)	40	8	109±14.4	109±29.7	109±29.6	109±22.9	112±22.6
化合物(2)	80	8	102±12.0	102±29.7	97±29.6	96±22.9	94±22.6
西地那非	50	8	98±16.0	68±29.7***	70±29.6***	68±22.9***	71±22.6**

\*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, 与对照组和药前值比较.

### 实施例 13、本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物初步急性毒性试验

- 试验方法：应用 Bliss 法，应用本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物对雄性小鼠口服灌胃给药的毒性试验，药物对小鼠的半数致死量 LD<sub>50</sub> 结果是：化合物(1)的 LD<sub>50</sub>>3000mg/kg, 95%可信限是>2500-3000g/kg; 化合物(2)的 LD<sub>50</sub>>3000mg/kg, 95%可信限是>3000g/kg mg/kg; 化合物(3)的 LD<sub>50</sub>是 2500mg/kg, 95%可信限是 2500-3000mg/kg, 化合物(4)的 LD<sub>50</sub>>3000mg/kg, 95%可信限是>3000mg/kg。《中国临床药理学与治疗学杂志》(1999, 4(3):237-240)报道西地那非 LD<sub>50</sub>是 635mg/kg, 95%可信限是 50-672mg/kg。

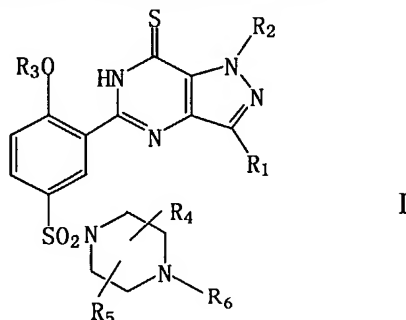
结果表明：化合物(2)的 LD<sub>50</sub>是大于 3000mg/kg, 表明本发明吡唑并嘧啶硫酮衍生物毒性很小，明显低于对照药西地那非。

### 工业应用

- 本发明的化合物是环状鸟嘌呤核苷 3', 5' -单磷酸磷酸二酯酶 (cGMP PDEs) 的强抑制剂，以本发明化合物作为预防和/或治疗阳痿、性冷淡的药物，具有对磷酸二酯酶 V 选择性高，作用时间长，对心血管副作用小的优点，不会引起血压降低、心率增加，具有广阔的市场前景。

# 权利要求书

1、具有式 I 结构的吡唑并嘧啶硫酮衍生物，



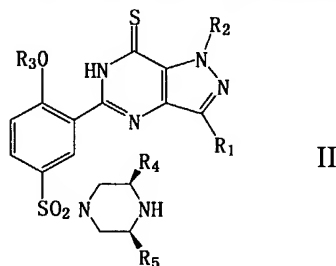
5 其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>相同或不同，为1—6个碳原子的烷基，至少一个H原子被1—6个碳原子的烷氧基或3—6个碳原子的环烷基氧基取代的1—6个碳原子的烷基，2—6个碳原子的烯烷基，或6—10个碳原子的芳基；

R<sub>4</sub>为1—6个碳原子的烷基，2—6个碳原子的烯烷基，1—6个碳原子的烷氧基，3—6个碳原子的环烷基氧基，或6—10个碳原子的芳基；

10 R<sub>5</sub>为氢，1—6个碳原子的烷基，2—6个碳原子的烯烷基，1—6个碳原子的烷氧基，3—6个碳原子的环烷基氧基，或6—10个碳原子的芳基；

R<sub>6</sub>为氢，1—6个碳原子的烷基，3—6个碳原子的烯烷基，3—8个碳原子的环烷基，或1—6个碳原子的烷酰基。

2、根据权利要求1所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物，其特征在于：所述衍生物具有式 II 的结构，其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>与R<sub>5</sub>为1—6个碳原子的烷基。



3、根据权利要求2所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物，其特征在于：所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物为5-[2-甲氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮；

20 5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮；

5-[2-丙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-

正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮;

5-[2-甲氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮;

5-[2-乙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮或

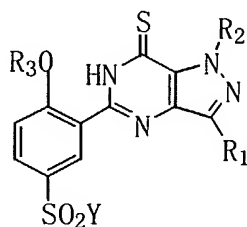
5-[2-丙氧基-5-(顺式-3, 5-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-乙基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-硫酮。

4、权利要求 1—3 任一所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物的盐, 其特征在于: 所述盐为有机酸盐或无机酸盐。

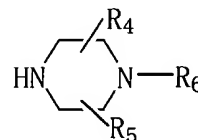
10 5、根据权利要求 4 所述的盐, 其特征在于: 所述有机酸盐为枸橼酸盐、富马酸盐、草酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、樟脑磺酸盐、对甲苯磺酸盐或甲磺酸盐; 所述无机酸盐为氢卤酸盐、硫酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

6、权利要求 1—5 任一所述化合物的溶剂合物, 其特征在于: 所述溶剂为水、乙醇或甲醇。

15 7、制备权利要求 1 所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物的方法, 是将式 III 化合物与式 IV 化合物反应得到所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物;



(III)

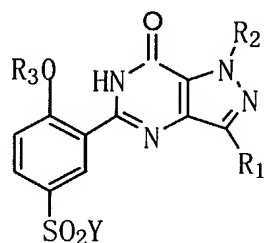


(IV)

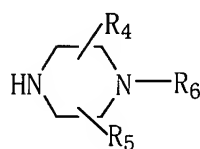
其中, 式 III 及式 IV 化合物中,  $R_1$ 、 $R_2$  与  $R_3$  相同或不同, 为 1—6 个碳原子的烷基, 至少一个 H 原子被 1—6 个碳原子的烷氧基或 3—6 个碳原子的环烷基氧基取代的 1—6 个碳原子的烷基, 2—6 个碳原子的烯烷基, 或 6—10 个碳原子的芳基;  $R_4$  为 1—6 个碳原子的烷基, 2—6 个碳原子的烯烷基, 1—6 个碳原子的烷氧基, 3—6 个碳原子的环烷基氧基, 或 6—10 个碳原子的芳基;  $R_5$  为氢, 1—6 个碳原子的烷基, 2—6 个碳原子的烯烷基, 6—10 个碳原子的芳基或 1—6 个碳原子的烷酰基;  $R_6$  为氢, 1—6 个碳原子的烷基, 3—6 个碳原子的烯烷基, 3—8 个碳原子的环烷基或 1—6 个碳原子的烷酰基; Y 为 Cl、F、Br 或 I。

8、根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于：所述反应的溶剂为氯仿、四氢呋喃、二氧六环、乙醇、1, 2-二甲氧基乙烷、二甲苯、甲苯、二甲亚砷或三乙胺。

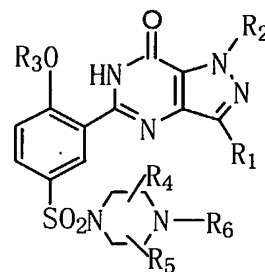
9、制备权利要求 1 所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物的方法，是先将式 V 化合物与式 IV 化合物反应得到式 VI 化合物，然后将式 VI 化合物经过硫化后得到所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物；



(V)



(IV)



(VI)

其中，式 IV、式 V 及式 VI 化合物中， $R_1$ 、 $R_2$  与  $R_3$  相同或不同，为 1—6 个碳原子的烷基，至少一个 H 原子被 1—6 个碳原子的烷氧基或 3—6 个碳原子的环烷基氧基取代的 1—6 个碳原子的烷基，2—6 个碳原子的烯烷基，或 6—10 个碳原子的芳基； $R_4$  为 1—6 个碳原子的烷基，2—6 个碳原子的烯烷基，1—6 个碳原子的烷氧基，3—6 个碳原子的环烷基氧基，或 6—10 个碳原子的芳基； $R_5$  为氢，1—6 个碳原子的烷基，2—6 个碳原子的烯烷基，6—10 个碳原子的芳基或 1—6 个碳原子的烷酰基； $R_6$  为氢，1—6 个碳原子的烷基，3—6 个碳原子的烯烷基，3—8 个碳原子的环烷基或 1—6 个碳原子的烷酰基；Y 为 Cl、F、Br 或 I。

10、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于：所述硫化反应的溶剂为四氢呋喃、二氧六环、1, 2-二甲氧基乙烷、乙醇、二甲苯、甲苯、二甲亚砷或三乙胺。

11、根据权利要求 10 所述的方法，其特征在于：所述硫化所用的硫化剂为五硫化二磷或 2, 4-双(对甲氧基苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二磷杂环丁烷-2, 4-二硫化物及其衍生物，温度为 -20—200℃。

12、制备权利要求 4 所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物的盐的方法，是将权利要求 1 所述的吡唑并嘧啶硫酮衍生物与药学上可接受的酸进行反应得到。

13、以权利要求 1 或 2 或 3 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物为活性成分的预防和/或治疗阳痿的药物。

14、以权利要求 1 或 2 或 3 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物为活性成分的预防和/或治疗性冷淡的药物。

15、以权利要求 4 或 5 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物的盐为活性成分的预防和/或治疗阳痿的药物。

5       16、以权利要求 4 或 5 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物的盐为活性成分的预防和/或治疗性冷淡的药物。

17、以权利要求 6 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物的溶剂合物为活性成分的预防和/或治疗阳痿的药物。

10       18、以权利要求 6 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物的溶剂合物为活性成分的预防和/或治疗性冷淡的药物。

19、以权利要求 1 或 2 或 3 所述吡唑并嘧啶硫酮衍生物或其盐或其溶剂合物为活性成分的预防和/或治疗阳痿、性冷淡的药物。

20、根据权利要求 19 所述的药物，其特征在于：所述药物中还包括药学上可接受的稀释剂或载体。

15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001312

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04, A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/04, C07D487, A61P15/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, PAJ, CPRS, CNKI

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO02102802A1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE & TECHNOLOGY), 27. Dec. 2002 (27. 12. 2002), Claim 1-12, Example 1-25	1-20
X	CN1127506C (Liu Baoshun), 12. Nov. 2003 (12. 11. 2003), Claim 1-6, Example 1-5	1-20
X	CN1071118C (PFIZER RES & DEV CO), 19. September. 2001 (19. 09. 2001), Claim 1	1-20
X	CN1106399C (PFIZER RES & DEV CO), 23. April. 2003 (23. 04. 2003), Example 1-52, Claim 1-2, 16	7-11
A	US6350751B1 (PFIZER INC.), 26. Feb. 2002 (26. 02. 2002), Whole Document	1-20
X	US6207829B1 (PFIZER INC.), 27. May. 2001 (27. 05. 2001), Compound IA, Example 1-3	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10. Jan. 2005 (10. 01. 2005)

Date of mailing of the international search report

27 · JAN 2005 (27 · 01 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN

6 Xitucheng Road., Jimen Bridge, Haidian District, 100088, Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. (86-10)62085625



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2004/001312

Patent document cited in report	Publicaion date	Patent family member(s)	Publication date
WO02102802A1	27. 12. 2002	KR2002095286A	26. 12. 2002
		EP1395593A	10. 03. 2004
		US2004176371A	09. 09. 2004
CN1127506C	12. 11. 2003	WO03016313A1	27. 02. 2003
		CA2451990A	27. 02. 2003
		JP8027128A	30. 01. 1996
		EP1400522A	24. 03. 2004
		HK1053108A	02. 04. 2004
		US2004152709A	05. 08. 2004
		BR0211025A	19. 10. 2004
CN1071118C	19. 09. 2001	WO9428902A1	22. 12. 1994
		CA2163446A	22. 12. 1994
		AU6797394A	03. 01. 1995
		NO20000702A	24. 11. 1995
		NO20000703A	24. 11. 1995
		NO954757A	24. 11. 1995
		NO309227B	02. 01. 2001
		FI955911A	08. 12. 1995
		PL311948A	18. 03. 1996
		EP0702555A	27. 03. 1996
		CN1124926A	19. 06. 1996
		CN1071118B	19. 09. 2001
		AU676571A	13. 03. 1997
		NZ266463A	24. 03. 1997
		JP9503996T	22. 04. 1997
		AT163852T	15. 03. 1998
		DK702555T	06. 04. 1998
		DE69408981D	16. 04. 1998
		ES2113656T	01. 05. 1998
		DE69408981T	02. 07. 1998
		GR3026520T	31. 07. 1998
		IL121836A	27. 12. 1998
		IL109873A	27. 12. 1998
		CZ284946B	14. 04. 1999
		LV12269A	20. 05. 1999
		RU2130776A	27. 05. 1999



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2004/001312

Patent document cited in report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN1106399C	23. 04. 2003	JP2925034B2	26. 07. 1999
		JP11263728A	28. 09. 1999
		JP11286444A	19. 10. 1999
		KR262926B	01. 09. 2000
		NZ314110A	23. 02. 2001
		CY2099A	05. 04. 2002
		US6469012B	22. 10. 2002
		US2003027824A	06. 02. 2003
		CA2207694A	14. 12. 1997
		NO985064A	15. 12. 1997
		NO306115B	20. 19. 1999
		ZA9705259A	15. 12. 1997
		NO972481A	15. 12. 1997
		NO304551B	11. 01. 1999
		EP0812845A	17. 12. 1997
		AU2487897A	18. 12. 1997
		PL320555A	22. 12. 1997
		CN1168376A	24. 12. 1997
		CN1106399B	23. 04. 2003
		MA24205A	31. 12. 1997
		TR9700470A	21. 01. 1998
		BG101569A	30. 01. 1998
		CZ9701811A	18. 03. 1998
		JP10081688A	31. 03. 1998
		JP2866841B2	08. 03. 1999
		ID18745A	07. 05. 1998
		SK74397A	03. 06. 1998
		SK283893B	06. 04. 2004
		HR970326A	30. 06. 1998
		NZ328084A	26. 08. 1998
		EA102B	27. 08. 1998
		AU697684B	15. 10. 1998
		BR9703580A	10. 11. 1998
		HU9701048A	28. 12. 1998
		AP717A	04. 01. 1999
		EP0916675A	19. 05. 1999

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2004/001312

Patent document cited in report	Publicaion date	Patent family member(s)	Publication date
		JP11171879A	29. 06. 1999
		JP3058863B2	04. 07. 2000
		AT182150T	15. 07. 1999
		KR207352B	15. 07. 1999
		DE69700321D	19. 08. 1999
		ES2134051T	16. 09. 1999
		US5955611A	21. 09. 1999
		DE69700321T	04. 11. 1999
		DK812845T	29. 11. 1999
		SI812845T	31. 12. 1999
		GR3031087T	31. 12. 1999
		IL125411A	29. 02. 2000
		IL121000A	29. 02. 2000
		BG62554B	29. 02. 2000
		US6066735A	23. 05. 2000
		CN1282740A	07. 02. 2001
		OA10426A	07. 12. 2001
		IN187317A	23. 03. 2002
		IN187320A	23. 03. 2002
		IN187319A	23. 03. 2002
		IN187318A	23. 03. 2002
		IN187350A	30. 03. 2003
		CZ290942B	13. 11. 2002
		AT246194T	15. 08. 2003
		DE69723846D	04. 09. 2003
		DK916675T	27. 10. 2003
		PT916675T	28. 11. 2003
		SI916675T	31. 12. 2003
		DE69723846T	04. 03. 2004
		ES2201397T	16. 03. 2004
		SK283897B	06. 04. 2004
		SK283896B	06. 04. 2004
		SK283895B	06. 04. 2004
		SK283894B	06. 04. 2004
US6350751B1	26. 02. 2002	CA2382937A	19. 04. 2001
		WO0127101A	19. 04. 2001
		AU7441100A	23. 04. 2001
		US6350751B	26. 02. 2002

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2004/001312

Patent document cited in report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BR0014656A	11. 06. 2002
		EP1220855AB	10. 07. 2002
		JP2003511446T	25. 03. 2003
		AT267203T	15. 06. 2004
		DE60010914D	24. 06. 2004
		PT1220855T	31. 08. 2004
		DK1220855T	27. 09. 2004
		DE60010914T	28. 10. 2004
		CA2044748A	21. 12. 1991
		NO912366A	23. 12. 1991
		IE912094A	01. 01. 1992
		CN1057464A	01. 01. 1992
		CN1028758B	07. 06. 1995
		BR9102560A	21. 01. 1992
		AU7915591A	19. 03. 1992
		AU626757B	06. 08. 1992
		HU61312A	28. 12. 1992
		ZA9104707A	24. 02. 1993
		NZ238586A	26. 08. 1993
		US5250534A	05. 10. 1993
		JP6041133A	15. 02. 1994
		JP7121945B	25. 12. 1995
		JP2087736C	02. 09. 1996
		KR9406628B	23. 07. 1994
		US5346901A	13. 09. 1994
		CZ279289B	12. 04. 1995
		AT121403T	15. 05. 1995
		DE69108991D	24. 05. 1995
		ES2071919T	01. 07. 1995
		DE69108991T	31. 08. 1995
		DK463756T	25. 09. 1995
		RU2047617C	10. 11. 1995
		IL98482A	27. 12. 1995
		HK219496A	03. 01. 1997
		US5719283A	17. 02. 1998
		RU2114114C	27. 06. 1998
		LU90360A	03. 05. 1999
		HU218945B	29. 01. 2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
PCT/CN2004/001312

Patent document cited in report	Publicaion date	Patent family member(s)	Publication date
US6207829B1	27. 05. 2001	CA2285733A	12. 04. 2000
		AU5358199A	13. 04. 2000
		NO994943A	13. 04. 2000
		EP0994115A	19. 04. 2000
		EP19990307996	11. 10. 1999
		PL335959A	25. 04. 2000
		JP2000119273A	25. 04. 2000
		SK138599A	16. 05. 2000
		KR2000028987A	25. 05. 2000
		CN1255497A	07. 06. 2000
		EE9900507A	15. 06. 2000
		US6207829B	27. 03. 2001
		US2001009962A	26. 07. 2001
		AU756463B	16. 01. 2003
		US2003069422A	10. 04. 2003
		CN1473831A	11. 02. 2004
		IL152926A	19. 02. 2004
		IL152924A	19. 02. 2004

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001312

## A. 主题的分类

C07D487/04, A61P15/10

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D487/04, C07D487, A61P15/10

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

EPODOC, WPI, PAJ, CPRS, CNKI

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO02102802A1 (韩国科学与技术学院), 27. 12 月. 2002 (27. 12. 2002), 权利要求 1-12, 实施例 1-25	1-20
X	CN1127506C (刘宝顺), 12. 11 月. 2003 (12. 11. 2003), 权利要求 1-6, 实施例 1-5	1-20
X	CN1071118C (辉瑞研究及发展公司), 19. 9 月. 2001 (19. 09. 2001), 权利要求 1	1-20
X	CN1106399C (辉瑞研究开发公司), 23. 4 月. 2003 (23. 04. 2003), 实施例 1-52, 权利要求 1-2, 16	7-11
A	US6350751B1 (辉瑞公司), 26. 2 月. 2002 (26. 02. 2002), 全文	1-20
X	US6207829B1 (辉瑞公司), 27. 5 月. 2001 (27. 05. 2001), 化合物 1A, 实施例 1-3	

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

### \* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

10. 1 月. 2005 (10. 01. 2005)

国际检索报告邮寄日期

27 · 1 月 2005 (27 · 01 · 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

肖鹏

电话号码: (86-10)62085625

国际检索报告 关于同族专利的信息			国际申请号 PCT/CN2004/001312
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO02102802A1	27. 12. 2002	KR2002095286A	26. 12. 2002
		EP1395593A	10. 03. 2004
		US2004176371A	09. 09. 2004
CN1127506C	12. 11. 2003	WO03016313A1	27. 02. 2003
		CA2451990A	27. 02. 2003
		JP8027128A	30. 01. 1996
		EP1400522A	24. 03. 2004
		HK1053108A	02. 04. 2004
		US2004152709A	05. 08. 2004
		BR0211025A	19. 10. 2004
		WO9428902A1	22. 12. 1994
CN1071118C	19. 09. 2001	CA2163446A	22. 12. 1994
		AU6797394A	03. 01. 1995
		NO20000702A	24. 11. 1995
		NO20000703A	24. 11. 1995
		NO954757A	24. 11. 1995
		NO309227B	02. 01. 2001
		FI955911A	08. 12. 1995
		PL311948A	18. 03. 1996
		EP0702555A	27. 03. 1996
		CN1124926A	19. 06. 1996
		CN1071118B	19. 09. 2001
		AU676571A	13. 03. 1997
		NZ266463A	24. 03. 1997
		JP9503996T	22. 04. 1997
		AT163852T	15. 03. 1998
		DK702555T	06. 04. 1998
		DE69408981D	16. 04. 1998
		ES2113656T	01. 05. 1998
		DE69408981T	02. 07. 1998
		GR3026520T	31. 07. 1998
		IL121836A	27. 12. 1998
		IL109873A	27. 12. 1998
		CZ284946B	14. 04. 1999
		LV12269A	20. 05. 1999
		RU2130776A	27. 05. 1999

国际检索报告			国际申请号 PCT/CN2004/001312
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1106399C	23. 04. 2003	JP2925034B2	26. 07. 1999
		JP11263728A	28. 09. 1999
		JP11286444A	19. 10. 1999
		KR262926B	01. 09. 2000
		NZ314110A	23. 02. 2001
		CY2099A	05. 04. 2002
		US6469012B	22. 10. 2002
		US2003027824A	06. 02. 2003
		CA2207694A	14. 12. 1997
		NO985064A	15. 12. 1997
		NO306115B	20. 19. 1999
		ZA9705259A	15. 12. 1997
		NO972481A	15. 12. 1997
		NO304551B	11. 01. 1999
		EP0812845A	17. 12. 1997
		AU2487897A	18. 12. 1997
		PL320555A	22. 12. 1997
		CN1168376A	24. 12. 1997
		CN1106399B	23. 04. 2003
		MA24205A	31. 12. 1997
		TR9700470A	21. 01. 1998
		BG101569A	30. 01. 1998
		CZ9701811A	18. 03. 1998
		JP10081688A	31. 03. 1998
		JP2866841B2	08. 03. 1999
		ID18745A	07. 05. 1998
		SK74397A	03. 06. 1998
		SK283893B	06. 04. 2004
		HR970326A	30. 06. 1998
		NZ328084A	26. 08. 1998
		EA102B	27. 08. 1998
		AU697684B	15. 10. 1998
		BR9703580A	10. 11. 1998
		HU9701048A	28. 12. 1998
		AP717A	04. 01. 1999
		EP0916675A	19. 05. 1999

## 国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2004/001312

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US6350751B1	26. 02. 2002	JP11171879A	29. 06. 1999
		JP3058863B2	04. 07. 2000
		AT182150T	15. 07. 1999
		KR207352B	15. 07. 1999
		DE69700321D	19. 08. 1999
		ES2134051T	16. 09. 1999
		US5955611A	21. 09. 1999
		DE69700321T	04. 11. 1999
		DK812845T	29. 11. 1999
		SI812845T	31. 12. 1999
		GR3031087T	31. 12. 1999
		IL125411A	29. 02. 2000
		IL121000A	29. 02. 2000
		BG62554B	29. 02. 2000
		US6066735A	23. 05. 2000
		CN1282740A	07. 02. 2001
		OA10426A	07. 12. 2001
		IN187317A	23. 03. 2002
		IN187320A	23. 03. 2002
		IN187319A	23. 03. 2002
		IN187318A	23. 03. 2002
		IN187350A	30. 03. 2003
		CZ290942B	13. 11. 2002
		AT246194T	15. 08. 2003
		DE69723846D	04. 09. 2003
		DK916675T	27. 10. 2003
		PT916675T	28. 11. 2003
		SI916675T	31. 12. 2003
		DE69723846T	04. 03. 2004
		ES2201397T	16. 03. 2004
		SK283897B	06. 04. 2004
		SK283896B	06. 04. 2004
		SK283895B	06. 04. 2004
		SK283894B	06. 04. 2004
		CA2382937A	19. 04. 2001
		WO0127101A	19. 04. 2001
		AU7441100A	23. 04. 2001
		US6350751B	26. 02. 2002



## 国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2004/001312

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		BR0014656A	11. 06. 2002
		EP1220855AB	10. 07. 2002
		JP2003511446T	25. 03. 2003
		AT267203T	15. 06. 2004
		DE60010914D	24. 06. 2004
		PT1220855T	31. 08. 2004
		DK1220855T	27. 09. 2004
		DE60010914T	28. 10. 2004
		CA2044748AC	21. 12. 1991
		NO912366A	23. 12. 1991
		IE912094A	01. 01. 1992
		CN1057464A	01. 01. 1992
		CN1028758B	07. 06. 1995
		BR9102560A	21. 01. 1992
		AU7915591A	19. 03. 1992
		AU626757B	06. 08. 1992
		HU61312A	28. 12. 1992
		ZA9104707A	24. 02. 1993
		NZ238586A	26. 08. 1993
		US5250534A	05. 10. 1993
		JP6041133A	15. 02. 1994
		JP7121945B	25. 12. 1995
		JP2087736C	02. 09. 1996
		KR9406628B	23. 07. 1994
		US5346901A	13. 09. 1994
		CZ279289B	12. 04. 1995
		AT121403T	15. 05. 1995
		DE69108991D	24. 05. 1995
		ES2071919T	01. 07. 1995
		DE69108991T	31. 08. 1995
		DK463756T	25. 09. 1995
		RU2047617C	10. 11. 1995
		IL98482A	27. 12. 1995
		HK219496A	03. 01. 1997
		US5719283A	17. 02. 1998
		RU2114114C	27. 06. 1998
		LU90360A	03. 05. 1999
		HU218945B	29. 01. 2001

## 国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2004/001312

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US6207829B1	27. 05. 2001	CA2285733A	12. 04. 2000
		AU5358199A	13. 04. 2000
		NO994943A	13. 04. 2000
		EP0994115A	19. 04. 2000
		EP19990307996	11. 10. 1999
		PL335959A	25. 04. 2000
		JP2000119273A	25. 04. 2000
		SK138599A	16. 05. 2000
		KR2000028987A	25. 05. 2000
		CN1255497A	07. 06. 2000
		EE9900507A	15. 06. 2000
		US6207829B	27. 03. 2001
		US2001009962A	26. 07. 2001
		AU756463B	16. 01. 2003
		US2003069422A	10. 04. 2003
		CN1473831A	11. 02. 2004
		IL152926A	19. 02. 2004
		IL152924A	19. 02. 2004